

Deficiencia de la fenilalanina hidroxilasa: Guía de diagnóstico y manejo

Jerry Vockley, MD, PhD^{1,2}, Hans C. Andersson, MD³, Kevin M. Antshel, PhD⁴, Nancy E. Braverman, MD⁵, Barbara K. Burton, MD⁶, Dianne M. Frazier, PhD, MPH⁷, John Mitchell, MD⁵, Wendy E. Smith, MD⁸, Barry H. Thompson, MD⁹ y Susan A. Berry, MD¹⁰; por el Comité de Terapéutica del American College of Medical Genetics and Genomics (Colegio de Genética y Genómica Médica de EE. UU.)

Descargo de responsabilidad: Esta guía fue diseñada principalmente como un recurso educativo para ayudar a profesionales de atención médica a proveer servicios médicos de calidad. El apego a esta guía es de carácter estrictamente voluntario y no garantiza necesariamente un resultado médico exitoso. Esta guía no debe considerarse incluyente con respecto a todos las pruebas y procedimientos ni excluyente de otras pruebas o procedimientos que están dirigidos dentro de lo razonable a obtener los mismos resultados. El médico debe aplicar su juicio clínico personal al determinar que tan adecuado es el realizar un procedimiento o prueba según las circunstancias clínicas específicas que presente cada individuo o espécimen. Se alienta a los profesionales de atención médica a documentar los motivos por los cuales se realiza un procedimiento o prueba en particular, sin importar si estos se apegan a esta guía o no. También se aconseja a los profesionales de atención médica tener en cuenta la fecha de adopción de esta guía, así como otra información médica y científica que esté disponible después de esta fecha. Sería también prudente el considerar si intereses relacionados con la propiedad intelectual pueden restringir el realizar ciertas pruebas y otros procedimientos.

La deficiencia de la fenilalanina hidroxilasa, conocida tradicionalmente como fenilcetonuria, da lugar a una acumulación de fenilalanina en la sangre de las personas afectadas. Este fue el primer error metabólico de origen genético que fue identificado a través de análisis poblacionales. La identificación y el tratamiento tempranos ayudan a prevenir las secuelas clínicas más graves de la enfermedad. Sin embargo, han surgido nuevos problemas psicológicos y en el desarrollo neurológico en personas tratadas desde su nacimiento. Además, la identificación inesperada de los efectos tóxicos generados por niveles maternos elevados de fenilalanina en el desarrollo fetal ha incrementado el consenso general del campo médico para apoyar la idea de tratar al paciente de manera vitalicia. En dos importantes conferencias patrocinadas por los National Institutes of Health (Institutos Nacionales de Salud, NIH) que se realizaron con más de 10 años de diferencia, se revisó el nivel de conocimientos existente con respecto a la deficiencia de la fenilalanina hidroxilasa. Sin embargo, no existen recomendaciones terapéuticas aceptadas globalmente. El propósito de esta guía es analizar la solidez de la bibliografía médica con respecto al tratamiento de la deficiencia de la fenilalanina hidroxilasa y el generar recomendaciones diagnósticas y terapéuticas para este trastorno. Un grupo de trabajo establecido por el American College of Medical Genetics and Genomics utilizó el análisis de la evidencia realizado en la conferencia de consenso de los National Institutes of Health en conjunto con una actualización reciente de la Agency for Healthcare Research and Quality (Agencia para la Investigación y Calidad en Salud, AHRQ) para abordar las preguntas claves en el diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa. El grupo se reunió a través de conferencias telefónicas y en persona a lo largo de un año para

analizar estos reportes, generar recomendaciones e identificar deficiencias claves en nuestro conocimiento de este trastorno.

Sobre todo, el tratamiento de la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa debe ser vitalicio con la meta de mantener los niveles de fenilalanina en sangre dentro de un rango de 120–360 $\mu\text{mol/l}$. El tratamiento ha sido principalmente el manejo de la dieta junto con el uso de alimentos médicos bajos en proteínas y fenilalanina y, probablemente, continúe siendo uno de los principales pilares del tratamiento en el futuro inmediato. La farmacoterapia para la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa se encuentra en sus etapas iniciales con un fármaco ya aprobado (sapropterina, un derivado del cofactor natural de la fenilalanina hidroxilasa) y otros en vía de desarrollo. Con el tiempo, el tratamiento de la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa se personalizará con múltiples fármacos y alternativas de alimentos médicos disponibles. La meta principal de la terapia debe ser el disminuir los niveles de fenilalanina en sangre y se debe considerar como terapia apropiada cualquier intervención, incluidos medicamentos, o combinación de terapias que ayude a alcanzar la meta en el individuo sin generar consecuencias negativas. Continúan existiendo deficiencias importantes en nuestros conocimientos sobre las terapias óptimas para la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa, los efectos no relacionados con la fenilalanina de estas terapias y las secuelas a largo plazo de la enfermedad (incluso bien tratada) en niños y adultos.

Genet Med publicación avanzada en línea el 2 de enero de 2014

Palabras clave: PKU materna; deficiencia de fenilalanina hidroxilasa; fenilcetonuria; sapropterina; terapia

La deficiencia de fenilalanina hidroxilasa (PAH, por sus siglas en inglés), llamada tradicionalmente fenilcetonuria (PKU, por sus siglas en inglés) debido a la acumulación característica de fenilcetonas en la orina de los individuos afectados, tiene un lugar importante en la historia ya que fue el primer error metabólico de

origen genético que se identificó a través de análisis poblacionales, iniciando así una nueva era en el diagnóstico y tratamiento de trastornos genéticos. La PKU fue descrita por primera vez en 1934 por el médico noruego Asbjørn Fölling, pero no fue hasta mediados de la década de 1950 que un paciente con deficiencia de

J.V. y S.A.B. contribuyeron de manera equitativa a este trabajo.

¹Departamento de Pediatría, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, EE. UU.; ²Departamento de Genética Humana, University of Pittsburgh Graduate School of Public Health, Pittsburgh, Pensilvania, EE. UU.; ³Centro de Genética Hayward, Tulane University Medical School, Nueva Orleans, Louisiana, EE. UU.; ⁴Departamento de Psicología, Syracuse University, Syracuse, Nueva York, EE. UU.; ⁵Departamento de Genética Humana y Pediatría, McGill University, Montreal, Quebec, Canadá; ⁶Departamento de Pediatría, Northwestern University Medical School, Chicago, Illinois, EE. UU.; ⁷Departamento de Pediatría, University of North Carolina en Chapel Hill, Chapel Hill, Carolina del Norte, EE. UU.; ⁸Departamento de Pediatría, Maine Medical Center, Portland, Maine, EE. UU.; ⁹El American College of Medical Genetics and Genomics, Bethesda, Maryland, EE. UU.; ¹⁰Departamento de Pediatría, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota, EE. UU. Correspondencia: Jerry Vockley (gerard.vockley@chp.edu)

Presentado el 29 de agosto de 2013; aceptado el 29 de agosto de 2013; publicación avanzada en línea el 2 de enero de 2014. doi:[10.1038/gim.2013.157](https://doi.org/10.1038/gim.2013.157)

PAH fue tratado con una dieta baja en fenilalanina (PHE). Aunque este primer paciente ya contaba con discapacidades del desarrollo irreversibles, se pudieron observar mejorías clínicas y los niveles de PHE en sangre disminuyeron. Alrededor de esta época, se pudo identificar el defecto bioquímico base, que es la disminución en la actividad de la PAH hepática. El término deficiencia de PAH describe con precisión la gama de fenotipos clínicos desde la PKU hasta la hiperfenilalaninemia, por lo que se utilizará en toda esta guía. La tetrahidrobiopterina (BH₄) es un cofactor necesario en la actividad de la PAH y defectos genéticos raros en la síntesis o reciclado de la BH₄ pueden generar una deficiencia de PAH secundaria y niveles elevados de PHE en sangre. El tratamiento de este tipo de defectos, los cuales se presentan de manera diferente a la deficiencia de PAH y en gran medida utilizan tratamientos diferentes, no será considerado en esta guía.

La deficiencia de PAH presenta diferentes rangos de severidad, por lo que se han propuesto diferentes escalas de clasificación para facilitar el manejo clínico. La presentación más severa es aquella en individuos con una deficiencia absoluta de la enzima en los que los niveles de PHE (sin tratamiento) usualmente son >1200 µmol/l (cuando el nivel promedio normal es de 60 µmol/l). Este fenotipo se conoce usualmente como “PKU clásica”. Se debe mencionar que los bebés diagnosticados y tratados a una edad temprana podrían tener niveles pico de PHE <1200 µmol/l y, aún así, tener una deficiencia de PAH absoluta. En el año 2000, la declaración de la Conferencia de Desarrollo de Consenso de los National Institutes of Health (Institutos Nacionales de Salud, NIH) categorizó a todos los pacientes no tratados con niveles de PHE en sangre superiores a lo normal pero inferiores a 1200 µmol/l como pacientes con hiperfenilalaninemia.¹ Esta guía recomienda la unificación de la nomenclatura, por lo que nos referimos a toda la gama de deficiencia de PAH sin enfocarnos específicamente en los niveles de PHE en sangre. Sin embargo, reconocemos que la forma más severa del trastorno posiblemente se continúe identificando como “PKU clásica” en muchos contextos.

El análisis del recién nacido (NBS, por sus siglas en inglés) en busca de la deficiencia de PAH se extendió por toda Norteamérica y el Reino Unido a mediados y fines de la década de 1960, y en el resto del mundo desarrollado a principios de la década de 1970. Desde el inicio del uso del NBS, casi todos los casos de deficiencia de PAH son diagnosticados después de una prueba de detección precoz del recién nacido positiva, lo que da como resultado importantes ahorros económicos para la sociedad, además de los indudables beneficios para los individuos afectados.^{2,3} La terapia dietética con restricción en la ingesta de PHE o con el suplemento de mezclas de aminoácidos libres (o con reducción) de PHE (llamados alimentos médicos o “fórmulas”) son una manera eficaz de prevenir el retraso mental severo asociado con la deficiencia clásica de PAH no tratada. Sin embargo, con el paso del tiempo, se pueden manifestar problemas intelectuales o neuropsiquiátricos sutiles incluso con el tratamiento. Además, los pacientes tratados con un buen control metabólico desde las primeras semanas de vida, pero que posteriormente pierden ese control en la niñez o adultez, pueden presentar consecuencias neuropsiquiátricas tanto reversibles como irreversibles. Incluso los adultos con discapacidades intelectuales severas con una deficiencia de PAH diagnosticada de manera tardía muestran mejorías en las conductas problemáticas al reducir los niveles de PHE en sangre.⁴ El embarazo presenta un singular problema en mujeres con deficiencia de PAH debido a que los niveles elevados de PHE son tóxicos para el cerebro en desarrollo del feto y, junto con los demás efectos teratógenos, dan como resultado un síndrome PKU materno definido (MPKU).

La deficiencia de PAH es un trastorno autosómico recesivo. El gen se localiza en el cromosoma 12q23.1. Se han descrito más

de 500 diferentes mutaciones del gen de la PAH;⁵ la mayoría son mutaciones puntuales, aunque también se han observado deleciones, duplicaciones e inserciones. La mayoría de las mutaciones con cambio de sentido dan como resultado el pliegue anormal de la proteína PAH, un aumento en el recambio de proteínas y/o una disminución en su actividad. Aunque las correlaciones genotipo-fenotipo son imperfectas, el genotipo es sin duda la mejor herramienta clínica para predecir la severidad de la deficiencia de PAH. Los hermanos tienden a presentar niveles similares de deficiencia de la enzima y tolerancia dietética a la PHE. En heterocigotos compuestos, la mutación menos severa tiende a determinar la severidad clínica de la enfermedad.⁶ La deficiencia de PAH es común en los caucásicos, en quienes la incidencia es de 1 en cada 10000 recién nacidos vivos;⁷ es particularmente común en Irlanda y Turquía, donde la incidencia es de 1 en cada 4500 recién nacidos vivos y 1 en cada 2600 recién nacidos vivos, respectivamente.

MÉTODOS Y PROCESO

El análisis de la evidencia para esta guía se basó en dos procesos de análisis independientes, descritos previamente. El primero fue la conferencia de consenso de los NIH que se realizó en el año 2000.¹ El segundo análisis lo realizó la Agency for Healthcare Research and Quality (Agencia para la Investigación y Calidad Clínica, AHRQ) como precursor de una conferencia más reciente de los NIH (marzo de 2012).⁸ Favor de consultar el **Material suplementario** en línea para obtener más información. Las cuestiones claves abordadas por la AHRQ se comparan en la **Tabla suplementaria 1** en línea con aquellas analizadas en la revisión de los NIH. Para completar el análisis de la bibliografía, se realizó la búsqueda de cualquier mención de PKU o fenilcetonuria en los trabajos publicados en MEDLINE entre la fecha de revisión más reciente de la AHRQ y la fecha de la reunión del grupo de trabajo (septiembre de 2012). Se encontraron 80 referencias adicionales, que el grupo de trabajo analizó en persona. El grupo de trabajo se reunió a través de teleconferencias semanales para preparar el esquema de la guía, discutir los niveles de evidencia y preparar las recomendaciones iniciales. Para generar la guía final, los miembros del grupo de trabajo se reunieron en persona para analizar tanto los documentos de revisión de evidencia previos como la bibliografía más reciente resumida después del análisis de la AHRQ. Para formular las recomendaciones, se discutió cada componente de la guía de manera individual y la recomendación consensuada con respecto a estas guías se logró al obtener un acuerdo del 75 % del grupo de trabajo.

Se asignaron el nivel de evidencia y las recomendaciones según la Scottish Intercollegiate Guideline Network (Red de Guías Intercolegiales Escocesas, SIGN por sus siglas en inglés; <http://www.sign.ac.uk/>), la cual es un protocolo basado en evidencia para evaluar la bibliografía médica sobre ensayos y terapias clínicas y calificar las recomendaciones de tratamiento basadas en dicha bibliografía. Con excepción de la sapropterina (donde el nivel de evidencia es 1 y la recomendación SIGN puede asignar una clasificación A), la evidencia disponible es principalmente de nivel 3 o 4 y todas las recomendaciones tiene una clasificación de C o D. Debido al uso tan limitado de dicho sistema de clasificación tan sesgado para nuestro propósito, ya no se hará énfasis sobre estas clasificaciones en el resto del documento.⁹

NBS Y LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Análisis del recién nacido

Con el desarrollo de ensayos de inhibición bacteriana para la PHE utilizando muestras de sangre tomadas en tarjetas de papel filtro para su transporte, fue posible establecer programas de controles del recién nacido (newborn screening o NBS, por sus siglas en

inglés) para la detección de la deficiencia de PAH.¹⁰ Los análisis ahora se realizan utilizando la espectrometría de masas en tándem (MS/MS).¹¹ Se pueden cuantificar las concentraciones elevadas de PHE en manchas de sangre desde las 24 horas de vida y se pueden utilizar las concentraciones de tirosina (TYR) para calcular el índice de PHE:TYR. La distinción entre la deficiencia de PAH y la aminoacidemia generalizada se realiza a través de la detección y cuantificación de aminoácidos adicionales en el panel de análisis. Como parte del NBS en busca de múltiples errores metabólicos de origen genético, el uso de la MS/MS NBS para la deficiencia de PAH ha demostrado tener una buena relación costo-beneficio.¹²

Aunque el NBS basado en la MS/MS es mucho más certero para determinar la concentración de PHE en sangre que los métodos de análisis previos, la identificación de niveles elevados de PHE se considera no específica y no indica de manera definitiva que haya presente una deficiencia de PAH. La mayoría de los laboratorios que realizan NBS determinan su propio rango máximo a partir del cual una prueba es considerada positiva y requiere de pruebas adicionales. Una base de datos internacional con 133 laboratorios participantes reporta un valor promedio máximo para PHE de 130 $\mu\text{mol/l}$ (con un rango de entre 65 y 234 $\mu\text{mol/l}$) considerando un índice de PHE:TYR >3 como anormal.¹³ Al detectar niveles elevados en un paciente, se deben realizar pruebas y evaluaciones adicionales que incluyan pruebas que identifiquen defectos en la síntesis y regeneración de BH_4 . Se puede encontrar orientación adicional con respecto al seguimiento de un NBS para PHE anormal en las fichas de ACMG ACT para recién nacidos, así como algoritmos de pruebas confirmatorias, en www.acmg.net.

Pruebas diagnósticas

El análisis de aminoácidos en plasma es el método estándar para confirmar la presencia de niveles elevados de PHE en recién nacidos con un NBS positivo. Usualmente, las muestras se toman antes de iniciar la restricción de PHE en la dieta. El análisis debería abarcar la cuantificación de PHE, el índice de PHE:TYR y un perfil de aminoácidos completo. Debido a que puede llevar varios días obtener los resultados del NBS, los recién nacidos que tienen una deficiencia de PAH usualmente presentan concentraciones plasmáticas de PHE en las pruebas confirmatorias con valores incrementados con respecto a los de la muestra original y mayores que el límite normal superior en plasma del recién nacido, sin indicaciones de una aminoacidemia generalizada.¹⁴

Pruebas de deficiencia de cofactor

Las alteraciones en la síntesis y regeneración de BH_4 deben ser evaluadas en todos los recién nacidos que presenten niveles elevados de PHE en el NBS.¹⁵ Se deben cuantificar las pterinas en orina o sangre.¹⁶ Debido a que esto no detectará todas las alteraciones del metabolismo de la tetrahidrobiopterina, se debe cuantificar la dihidropterina reductasa eritrocitaria en muestras de sangre depositadas en papel filtro. Un análisis cuantitativo de neopterina y biopterina urinaria puede confirmar los resultados obtenidos de las muestras en papel filtro.¹⁵ Se encuentran disponibles los valores de referencia para los diferentes grupos etarios.¹⁷ Al identificar valores e índices anormales de pterinas, se deben realizar pruebas enzimáticas para encontrar posibles deficiencias de: GTP ciclohidrolasa, 1,6-piruvico-tetrahidrobiopterina sintasa, dihidropteridina reductasa o pterina carbinolamina-4 α -dehidratasa. Además, existen otros defectos en la vía de generación/regeneración de la pterina que no se manifiestan con niveles elevados de PHE y no se detectan con NBS según se realizan en estos momentos.

Actividad de la PAH

La actividad enzimática de la PAH se detecta en tejidos hepáticos y renales solamente, por lo que no es apropiado realizar pruebas de análisis o diagnósticas.

Genotipado

El gen de la PAH humana se localiza en el cromosoma 12q23.1, midiendo ~ 100 kb y compuesto por 13 exones. Solo alrededor del 25 % de los genotipos de PAH humanos son homoalélicos, lo que hace que las correlaciones de genotipado/fenotipado sean complicadas. Se han descrito más de 600 mutaciones (ver <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/>). La deficiencia de PAH es una alteración multifactorial que requiere tanto de exposición a la PHE en la dieta como la deficiencia genética de la actividad de la PAH. Individuos con genotipos PAH mutantes similares pueden tener fenotipos diferentes. No obstante, el genotipo PAH específico del individuo continua siendo el determinante más importante del fenotipo metabólico.^{18,19} Se debe realizar un análisis de mutación en todos los bebés que presenten niveles elevados de PHE para así proporcionar información que pueda afectar el alcance de la restricción de la PHE en la dieta y sus probabilidades de responder a la suplementación del cofactor (BH_4 ; sapropterina). Los resultados se deben ingresar en las bases de datos de PAH.²⁰⁻²³

PUNTOS CLAVE

- En los Estados Unidos, el NBS para la deficiencia de PAH se realiza principalmente a través de la espectrometría de masas en tándem.

RECOMENDACIONES

- Como seguimiento de un NBS positivo, se debe realizar el análisis cuantitativo de los aminoácidos en sangre como parte de las pruebas diagnósticas;
- Se requiere de pruebas adicionales para determinar la causa de la elevación de los niveles de PHE en sangre, por lo que se debería incluir el análisis del metabolismo de la pterina;
- Está indicado el genotipado de la PAH para una mejor planificación de la terapia.

INICIO DE LA TERAPIA

El inicio de la terapia para la PKU se debe realizar lo antes posible, de preferencia en la primera semana de vida con la meta de tener un nivel sanguíneo de PHE dentro del rango de tratamiento en las primeras 2 semanas de vida. Al momento del diagnóstico, es aconsejable disminuir los niveles sanguíneos de PHE al rango deseado de tratamiento lo más rápido posible. Dependiendo de los niveles iniciales de PHE, se puede excluir la ingesta de PHE de la dieta hasta alcanzar los niveles de tratamiento deseados, seguido por el inicio y titulación de una dieta con PHE restringido.¹ En muchas ocasiones es posible amamantar en combinación con leche de fórmula. El inicio temprano del tratamiento requiere de un NBS, seguimiento y pruebas diagnósticas a la brevedad; un diálogo abierto entre la familia y el profesional de atención primaria, y acceso a los cuidados de especialidad adecuados.

Los bebés cuyos niveles de PHE sanguíneo excedan los 600 $\mu\text{mol/l}$ requerirán de tratamiento.²⁴ Muchos centros de salud en Norteamérica actualmente inician el tratamiento a niveles de PHE de 360 $\mu\text{mol/l}$ o mayores; sin embargo, la evidencia con respecto a los resultados clínicos en pacientes no tratados con niveles de PHE de entre 360 y 600 $\mu\text{mol/l}$ son dispares: algunos de los estudios han demostrado resultados normales mientras que otros han demostrado ciertos déficits neurocognitivos sutiles.²⁵⁻²⁸ Se requiere de más investigación para la toma de decisiones informada con respecto al tratamiento de individuos con niveles de PHE dentro de esta categoría. Debido al riesgo potencial de presentar consecuencias neurocognitivas, se recomienda el tratamiento de bebés con niveles

de PHE habitualmente >360 µmol/l después de haber realizado un análisis adecuado del tema de controversia con los padres. Aunque no se ha comprobado un umbral para los efectos adversos generados por un nivel elevado de PHE, no se recomienda el tratamiento de bebés con niveles de PHE de entre 120 y 360 µmol/l, aunque sí se deben seguir a estos pacientes durante los primeros 2 años de vida (como mínimo) para asegurarse de que estos niveles no se incrementen al aumentar la ingesta proteica. Si no se requiere de tratamiento antes de los 2 años de edad, es adecuado realizar un monitoreo anual o cada dos años como evaluación posterior.

TERAPIA DIETÉTICA

Requisitos nutricionales en la deficiencia de PAH

La terapia dietética con restricción de la ingesta de PHE continúa siendo el pilar de la terapia de la deficiencia de PAH y requiere una disminución de la ingesta de proteína natural que se reemplaza con una fuente proteica (mezcla de aminoácidos) libre de PHE. Un equipo de médicos y nutriólogos experimentados en cuidados metabólicos deberían ser los encargados de manejar esta terapia. Es aconsejable dar seguimiento en la clínica a los bebés recién diagnosticados con deficiencia de PAH y realizarles monitoreos frecuentes de los niveles de PHE en sangre hasta que estos se estabilicen. Debido a que los alimentos que se consumen como fuente proteica contienen otros nutrientes esenciales, es importante que la dieta modificada para la deficiencia de PAH proporcione fuentes para todos los demás nutrientes necesarios para un crecimiento normal y para mantener una buena salud. El manejo dietético detallado para la deficiencia de PAH se describe en las recomendaciones nutricionales anexas elaboradas por Genetic Metabolic Dietitians International y la Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative.²⁹ Las ingestas dietéticas de referencia para la población en general han sido modificadas para su aplicación en personas con deficiencia de PAH agregando recomendaciones específicas para el consumo de PHE, TYR y proteínas (Tabla 1; ver el documento anexo de Genetic Metabolic Dietitians International/Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative para obtener las referencias). Los amplios rangos proporcionados para la ingesta de PHE reflejan la influencia de muchos factores en los requerimientos de PHE, como la actividad residual en la deficiencia de PAH, la edad del paciente, la tasa de crecimiento, la respuesta a la sapropterina, etc. En todos los casos, el nivel de PHE en sangre es el determinante final para la modificación de la ingesta dietética de PHE.

Alimentos médicos para la deficiencia de PAH

Excepto en la forma más leve de la deficiencia de PAH, el grado de restricción de PHE (y proteínas) en una dieta natural alterada para lograr reducir los niveles sanguíneos de PHE dará como resultado una ingesta proteica inadecuada para mantener el crecimiento normal y la salud a menos que se consuman alimentos médicos a base de aminoácidos y libres de PHE para aportar las proteínas, calorías y nutrientes necesarios. Los pacientes con deficiencia de PAH requieren de alimentos modificados bajos en proteínas y de bebidas médicas libres de PHE, por lo que deben ser considerados como medicamentos. Los productos que contienen mezclas con aminoácidos libres de PHE han sido durante mucho tiempo el pilar de la terapia dietética para los pacientes con deficiencia de PAH y han sido diseñados para cumplir los requisitos dietéticos establecidos y satisfacer las necesidades y preferencias individuales (p. ej., sabor y consistencia). El glicomacropéptido, que es un derivado natural de la producción del queso, cuenta con un muy bajo contenido de PHE, por lo que se han desarrollado recientemente diversos productos alimenticios médicos utilizando a este como una fuente proteica.³⁰ La disponibilidad de una variedad de productos alimenticios médicos brinda a los pacientes y a sus médicos una amplia gama de

Tabla 1 Recomendaciones de GMDI/SERC de ingesta de PHE, TYR y proteínas en individuos con deficiencia de PAH

Edad	PHE (mg/día)	TYR (mg/día)	Proteína ^a (g/kg)
Bebés hasta <4 años ^b			
0 a <3 meses ^c	130–430	1100–1300	3–3,5
3 a <6 meses	135–400	1400–2100	3–3,5
6 a <9 meses	145–370	2500–3000	2,5–3
9 a <12 meses	135–330	2500–3000	2,5–3
1 a <4 años ^d	200–320	2800–3500	≥30
4 años hasta adultos ^e			
4 años hasta adultos	200–1100 ^e	4000–6000	120–140 % de la RDA según la edad ^f
Embarazo/lactancia ^g			
1.º trimestre	265–770	6000–7600	≥70
2.º trimestre	400–1650	6000–7600	≥70
3.º trimestre	700–2275	6000–7600	≥70
Lactancia ^h	700–2275	6000–7600	≥70

DRI, dietary reference intakes (ingesta dietética de referencia); GMDI, Genetic Metabolic Dietitians International; PAH, phenylalanine hydroxylase (fenilalanina hidroxilasa); PHE, phenylalanine (fenilalanina); PKU, phenylketonuria (fenilcetonuria); RDA, required daily allowance (ingesta diaria recomendada); SERC, Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative (Colaboración Genética y de Análisis del Neonato de la Región del Sureste).

^aRecomendaciones proteicas para individuos que consumen alimentos médicos a base de aminoácidos libres de PHE como parte de su ingesta proteica. ^bIngesta recomendada en bebés y niños <4 años de edad con la presentación severa de deficiencia de PAH tratada con restricción dietética de PHE únicamente. Las recomendaciones de ingesta de fluidos y productos energéticos no varía respecto de aquella para la población en general. ^cLos requerimientos de PHE en bebés prematuros con deficiencia de PAH pueden ser más elevados. ^dLa tolerancia a la PHE usualmente se estabiliza entre los 2 y 5 años de edad, ya que los requerimientos de PHE se basan en la combinación de la talla (que aumenta con la edad) y la tasa de crecimiento (que disminuye con la edad). En cualquier individuo, la ingesta de PHE se ajusta en función del monitoreo frecuente de las concentraciones de PHE en sangre. ^eEl rango de la ingesta de PHE es para todo el espectro de severidad de la deficiencia de PAH (de leve a severa). ^fSe recomienda una ingesta proteica mayor que la de la RDA para promover el crecimiento normal en la deficiencia de PAH. ^gLas recomendaciones son ligeramente más elevadas en mujeres embarazadas ≤19 años de edad. ^hLa DRI recomienda que la ingesta nutricional durante la lactancia sea la misma que la llevada durante el tercer trimestre del embarazo en todas las mujeres.

De la ref. 29.

opciones para facilitar el cumplimiento de la dieta con restricciones de PHE; sin embargo, las opciones de alimentos médicos puede alterar el estado nutricional del paciente por lo que es importante realizar un monitoreo estricto.

Otra categoría de alimentos importantes para el manejo de la dieta en pacientes con deficiencia de PAH son los alimentos modificados bajos en proteína, ya que son una fuente importante de calorías y proporcionan saciedad a los pacientes en dietas bajas en proteína y con restricciones de PHE. Muchos de estos alimentos, tales como alimentos horneados y pastas, se preparan con almidones derivados del trigo y de otros granos para reducir el contenido proteico (y de PHE) que se encuentra normalmente en las harinas. Los alimentos modificados bajos en proteínas que simulan ser alimentos ricos en proteínas ayudan a incrementar la variedad dietética y normalizar la apariencia de las dietas bajas en PHE. El acceso a estos alimentos bajos en proteínas suele ser un reto, ya que son más costosos que sus equivalentes ricos en

proteínas y sin modificar, y estos costos podrían no contar con el financiamiento de terceros.

Metas y monitoreo de la terapia

La manipulación dietética que se requiere para mantener los niveles adecuados de PHE en sangre requiere de modificaciones frecuentes para afrontar el crecimiento, los estadios de vida, las enfermedades concomitantes y las comorbilidades. Es importante monitorear los niveles de PHE y de TYR sanguíneos, así como asegurarse de que se están cumpliendo los demás requisitos nutricionales.³¹ Algunas de las preocupaciones en particular son las concentraciones de ácidos grasos esenciales, de vitaminas y de minerales en pacientes que consumen alimentos médicos que quizá no cuenten con las cantidades necesarias para cada situación en particular.

Los niveles de PHE sanguíneos se deberían mantener dentro del rango de 120–360 $\mu\text{mol/l}$ en todos los pacientes. Actualmente, no existe evidencia que sugiera la necesidad de normalizar los niveles de PHE en sangre, sin embargo los niveles dentro del rango de 60–120 $\mu\text{mol/l}$ no deben ser considerados como “demasiado bajos”, especialmente en pacientes que no cuenten con una estricta restricción de la ingesta de PHE. Un adecuado monitoreo de los niveles de PHE en sangre en dichos pacientes debería eliminar cualquier riesgo potencial asociado con niveles bajos prolongados de PHE (<30 $\mu\text{mol/l}$) en sangre. Los niveles de PHE medidos en sangre varían según el método analítico utilizado; por lo tanto, es importante contar con consistencia en la metodología de prueba al realizar comparaciones a través del tiempo.³² Se debe ver en la consulta a los bebés recién diagnosticados y se les debe cuantificar los niveles de PHE y TYR hasta que los niveles de PHE se hayan estabilizado. Con posterioridad, se debe monitorear el nivel de PHE en sangre al menos cada semana hasta que el paciente cumpla un año de edad manteniendo una vigilancia estrecha durante los períodos de crecimiento rápido y durante los cambios de dieta (como cuando se cambia a alimentos sólidos). A menudo se considera adecuada la toma de muestras mensual o quincenal después de cumplir el año de edad y hasta cumplir los 12 años de edad. Puede ser adecuado el realizar pruebas mensuales en adolescentes y adultos estables y bien controlados. Además de estas pruebas, cuando una evaluación nutricional formal sugiera una ingesta subóptima o una dependencia excesiva de alimentos médicos nutricionalmente incompletos, se deben realizar las siguientes pruebas: aminoácidos en plasma (panel completo), transtiretina, albúmina, biometría hemática, ferritina, 25-OH vitamina D, vitamina B₁₂, ácidos grasos esenciales para los eritrocitos, trazas de minerales (zinc, cobre y selenio), vitamina A, panel metabólico completo y ácido fólico. La mineralización ósea puede ser subóptima debido a la baja ingesta de calcio de fuentes de lácteos naturales en una dieta con restricción proteica. No se ha establecido la utilidad de realizar densitometrías DEXA de rutina para monitorear la densidad ósea.³³

FARMACOTERAPIA

En el año 2007, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos aprobó el primer agente farmacológico para tratar la deficiencia de PAH, la sapropterina diclorhidrato. La sapropterina (Kuvan, BioMarin Pharmaceutical, Novato, CA) es una forma sintética de la tetrahidrobiopterina, la cual es un cofactor que se produce naturalmente.^{19,34} Aunque no tengan un déficit de tetrahidrobiopterina endógena, algunos pacientes con deficiencia de PAH que cuentan con cierta función residual de la actividad enzimática responden a la administración de sapropterina generando un aumento en el metabolismo de PHE a TYR. El mecanismo a través del cual se mejora la actividad residual de PAH se desconoce en estos momentos, pero la BH₄ puede actuar como un chaperón farmacológico que conlleva a un incremento en la estabilidad y

mejora en el doblez de la proteína mutante. Aproximadamente del 25 al 50 % de los pacientes con una deficiencia de PAH responden a la sapropterina.^{19,35–37} Los pacientes que más probablemente responderán al tratamiento son los que tienen una deficiencia de PAH leve, ya que se requiere cierta cantidad de proteínas estables para que la sapropterina pueda funcionar. Sin embargo, se han identificado pacientes que responden al tratamiento con una deficiencia completa de PAH. El genotipo puede ser predictivo de la respuesta a la sapropterina, sin embargo, las correlaciones entre fenotipo y genotipo hasta el momento son imperfectas.¹⁹ Por lo tanto, se le debe ofrecer a todo paciente con deficiencia de PAH probar la terapia con sapropterina para evaluar su respuesta (excepto en pacientes con dos mutaciones nulas en *trans*).

Usualmente se administra la sapropterina una vez al día en dosis de 5 a 20 mg/kg. La dosis de inicio y mantenimiento usada más comúnmente es la de 20 mg/kg.^{38,39} No se identificaron efectos adversos serios con el uso de la sapropterina durante los ensayos clínicos.^{19,34} Antes de iniciar el tratamiento de rutina con sapropterina, se debe realizar una prueba para determinar si el paciente responde al tratamiento.³⁹ Si bien esta prueba se realiza de manera habitual en Europa al momento del diagnóstico inicial, esto no se hace en los Estados Unidos. Si la prueba ha de realizarse en la infancia temprana, se recomienda que primero se reduzcan los niveles de PHE en sangre a rangos entre 480–600 $\mu\text{mol/l}$.¹⁶ Se ha utilizado la sapropterina en pacientes con deficiencia de PAH menores de 4 años y en pacientes con defectos en la síntesis de biopterina.^{36,40} Usualmente se determina la respuesta a la sapropterina al obtener una lectura base de los niveles de PHE el día en que se inicia el medicamento (basal) y luego se inicia el paciente con una dosis de sapropterina de 20 mg/kg al día. Posteriormente se obtienen mediciones de PHE en sangre adicionales en intervalos regulares, usualmente a las 24 horas, 1 semana, 2 semanas y, en algunos casos, a las 3 o 4 semanas. El realizar pruebas a dosis <20 mg/kg subestima la tasa de respuesta, por lo que no se recomienda. Se espera un declive importante en los niveles de PHE en sangre en los pacientes que responden al tratamiento una vez que se ha iniciado, asumiendo que la dieta permanezca estable a lo largo del período de prueba. Se requiere de juicio clínico para determinar qué constituye un declive benéfico o significativo en cada paciente de manera individual, pero de manera habitual se menciona en la bibliografía que un declive del 30 % es evidencia de una reducción eficaz de PHE. La mayoría de los pacientes que responden a la sapropterina presentan un declive rápido en los niveles de PHE en la sangre, pero ocasionalmente, se puede observar un retraso de 2 a 4 semanas. Los pacientes con un nivel basal de PHE en el rango inferior (180 $\mu\text{mol/l}$ o menos) raramente muestran una reducción importante en los niveles de PHE en la sangre, incluso si responden a la sapropterina. En estos pacientes, se debe determinar la respuesta al agregar PHE a la dieta de manera escalonada para determinar si se logra un aumento en la tolerancia a PHE. En otras palabras, mantener un nivel bajo de PHE al incrementar la ingesta de PHE.⁴¹ Una mejoría en los síntomas neuropsiquiátricos o un incremento en la tolerancia a la PHE sin una reducción de la PHE en la sangre de cualquier paciente constituye razón suficiente para continuar con la terapia. En aquellos pacientes que pueden mantener los niveles de PHE dentro del rango deseado con la modificación dietética sola, el beneficio principal de tratarlos con sapropterina es que este fármaco aumenta la cantidad de proteína dietética y la tolerancia a PHE en pacientes que responden al fármaco, permitiendo la inclusión de más proteína natural en la dieta. En algunos pacientes, el aumento de la PHE en la dieta puede ser sustancial (doble a triple de la cantidad basal) lo cual genera un impacto positivo en la calidad de vida. Para la mayoría de los pacientes que responden a la sapropterina, los beneficios son tan considerables que se debería mantener el tratamiento con sapropterina a largo plazo.

Se ha propuesto el uso de los aminoácidos neutros grandes (LNAA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de la deficiencia de PAH basándose en su habilidad de bloquear la absorción de PHE (el cual es un aminoácido neutro grande) a nivel del intestino y en la barrera hematoencefálica. Un único ensayo clínico demostró una reducción de los niveles de PHE ~40 % después de sustituir un alimento médico estándar bajo en PHE con uno suplementado con LNAA a dosis de 0,5 o 1,0 g/kg de peso corporal.⁴² Es necesario realizar ensayos más grandes para corroborar este hallazgo para demostrar un efecto sobre los síntomas que no estén relacionados con los niveles de PHE y para determinar la seguridad a largo plazo. El uso del tratamiento con LNAA actualmente está limitado a pacientes mayores (adolescentes y adultos) y se debe evitar su uso en mujeres embarazadas debido al conocimiento limitado sobre sus efectos en el crecimiento fetal y en el desarrollo del sistema nervioso central del mismo. Además, el uso de LNAA está contraindicado como monoterapia en mujeres embarazadas debido a que esta terapia no reduce los niveles sanguíneos de PHE lo suficiente para estar dentro de un rango seguro para el desarrollo fetal.

Es muy probable que con el tiempo se encuentren disponibles otros agentes farmacológicos para el tratamiento de la PKU. El compuesto que se encuentra más cercano al uso clínico es la fenilalanina amonio liasa conjugada con polietilenglicol (PEG-PAL), el cual inició ensayos clínicos de fase III en 2013. Aparenta ser eficaz en reducir los niveles sanguíneos de PHE, incluso en pacientes que llevan una dieta completamente no restringida. Este compuesto se administra a través de una inyección subcutánea diaria y metaboliza la PHE en sangre a través de un mecanismo de acción independiente de PAH, por lo que, en teoría, sería eficaz su uso en pacientes con deficiencia de PAH.⁴³ Las reacciones inmunológicas fueron reportadas en el ensayo de fase II. La fenilalanina amonio liasa es una enzima bacteriana que degrada la PHE a ácido *trans*-cinámico; posteriormente el ácido *trans*-cinámico y su producto final, el ácido benzoico, son conjugados con glicina y excretados en la orina.

Eventualmente, el tratamiento de la deficiencia de PAH se hará de manera personalizada con múltiples fármacos y alternativas de alimentos médicos disponibles para así personalizar el tratamiento. La meta principal de la terapia debe ser el disminuir los niveles de PHE en sangre y se deben considerar como terapias apropiadas cualquier otra intervención, incluidos medicamentos, o combinación de terapias que ayude a alcanzar la meta en el individuo sin generar consecuencias negativas. Las metas secundarias deben incluir mejoría en la tolerancia de la PHE en la dieta, mejora de los síntomas y mejor calidad de vida. Los efectos de las terapias adyuvantes sobre la tolerancia a la PHE requieren de monitoreo clínico y de laboratorio continuo y estricto.

PUNTOS CLAVE

- La sapropterina es actualmente el único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la deficiencia de PAH y puede ser de utilidad para reducir los niveles de PHE en pacientes con respuesta a esta;
- La experiencia del uso de sapropterina en pacientes menores de 4 años de edad es limitada;
- La respuesta a la sapropterina no se puede predecir certeramente con el genotipado, por lo que se debe documentar y verificar con pruebas.

RECOMENDACIONES

- Cualquier combinación de terapias que ayuden a reducir los niveles de PHE en sangre en cualquier individuo es adecuada; las terapias se pueden combinar y estas deberían ser individualizadas;
- Tanto la reducción de los niveles de PHE en sangre como el aumento en la tolerancia de PHE en la dieta o la mejoría clínica de los síntomas son indicadores válidos para continuar la terapia.

TRATAMIENTO VITALICIO

Existe evidencia importante que apoya la noción de que el tratamiento y el mantenimiento de un control metabólico vitalicio es esencial para mantener el funcionamiento óptimo de las personas con deficiencia de PAH. A pesar de que la discapacidad intelectual no ocurre en pacientes bien controlados durante su infancia temprana y niñez, se puede desarrollar más adelante una diversidad de efectos neurocognitivos y psiquiátricos adversos, como déficits en las funciones ejecutivas y síntomas psiquiátricos tales como ansiedad, depresión y fobias, si se relaja el control de los niveles de PHE.⁴⁴⁻⁴⁹ Estos efectos tardíos pueden ser discapacitantes y pueden resultar en un menor nivel general de logros en la educación y estatus socioeconómico.^{50,51} Además, estos síntomas dificultan que un paciente con deficiencia de PAH vuelva a tener un control metabólico, ya que el apego al tratamiento requiere de planificación y organización, siendo estas tareas que necesitan de habilidades de la función ejecutiva intactas. Por lo tanto, se recomienda mantener a los pacientes bajo control metabólico a medida que avanzan hacia la adultez. Debido a que existen diversas características clínicas en la deficiencia de PAH y las necesidades de estos pacientes varían considerablemente a lo largo de su vida, es esencial que el tratamiento se individualice según las necesidades del paciente.

Históricamente, se ha permitido una liberación de las restricciones de PHE en la dieta y la relajación del control de la PHE. Debido a toda la información que se ha acumulado con respecto a los efectos de los niveles elevados de la PHE en las funciones cerebrales, esta práctica ya no es aceptable.⁵² Esta guía recomienda mantener los niveles de PHE dentro de un rango de 120 a 360 $\mu\text{mol/l}$ en pacientes de todas las edades. Si bien la evidencia publicada con respecto a los daños asociados a niveles de PHE tratados dentro del rango de 360 a 600 $\mu\text{mol/l}$ es inconsistente, no existe evidencia convincente que indique que estos niveles no generan ningún efecto clínico nocivo. También se desconoce si los adultos con niveles de PHE entre 360 y 600 $\mu\text{mol/l}$ sin restricción de PHE requieren tratamiento. Con el advenimiento de mejoras en el tratamiento de la deficiencia de PAH y nuevas opciones terapéuticas para facilitar la reducción de los niveles sanguíneos de PHE, la meta debe ser mantener un control de PHE sanguíneo en la siguiente generación de pacientes con este trastorno.

Los pacientes con deficiencia de PAH que fueron tratados en una etapa temprana de su vida y que han dejado de ser tratados representan un reto terapéutico importante. Muchos de estos pacientes ya no acuden a las clínicas de tratamiento e incluso algunos desconocen tener un trastorno para el cual se recomienda llevar un tratamiento de por vida. Las personas afectadas pueden tener un conocimiento limitado de la naturaleza de la deficiencia de PAH y desconocer los avances en tratamientos dietéticos y la disponibilidad de terapias farmacológicas. También pueden tener déficits neurocognitivos importantes y no darse cuenta de que estos están relacionados con su diagnóstico de deficiencia de PAH. Esta guía recomienda a todas las clínicas el realizar todo el esfuerzo posible para contactar a estos pacientes que no concurren al consultorio y exhortarlos a regresar para recibir el tratamiento necesario.

Los pacientes con deficiencia de PAH tratada tardíamente y con discapacidad cognitiva severa representan un reto en particular. Aunque es poco probable que exista una mejoría en las habilidades cognitivas, incluso si las medidas dietéticas logran reducir los niveles de PHE en sangre, existe evidencia anecdótica que sugiere que estos pacientes pueden presentar mejorías en el comportamiento, en los síntomas psiquiátricos y en el control de convulsiones.⁴ Por lo tanto, se justifica el intento de tratamiento en estos pacientes. Se puede realizar una prueba de respuesta a la sapropterina mientras el paciente se encuentra en una dieta no restringida si así se desea. Si no se logra una respuesta o si se prefiere una intervención en la

dieta, se deben realizar cambios escalonados en la dieta hasta lograr un control en los niveles de PHE en la sangre. Se recomienda el tratamiento por un mínimo de 6 meses con un monitoreo de los niveles de PHE y bajo la observación atenta de los familiares y cuidadores. Se puede considerar discontinuar el tratamiento si no se demuestran beneficios positivos después de este tiempo.

Las muchachas y mujeres en las cuales no se ha iniciado tratamiento pero que presentan niveles sanguíneos de PHE entre 360 y 600 $\mu\text{mol/l}$ de manera consistente deben ser monitoreadas continuamente y recibir asesoría, ya que requerirán de tratamiento antes y durante el embarazo. Se recomienda la interacción continua de los pacientes con las clínicas para reducir el abandono del tratamiento y facilitar el inicio de la dieta y la toma de alimentos médicos de manera anticipada al embarazo.

PUNTOS CLAVE

- Es probable que los pacientes que han discontinuado la terapia experimenten mejorías neuropsicológicas al reinstaurar la terapia;
- Los pacientes con deficiencia de PAH tardía o no tratada pueden beneficiarse de la institución de una terapia.

RECOMENDACIONES

- El tratamiento de la deficiencia de PAH debe ser vitalicia en pacientes con niveles de PHE $>360 \mu\text{mol/l}$ no tratados;
- Se recomienda mantener niveles tratados de PHE entre 120 y 360 $\mu\text{mol/l}$ en todos los pacientes de todas las edades.

DEFICIENCIA MATERNA DE PAH

El éxito del NBS en la obtención de mejores resultados en la deficiencia de PAH ha aumentado la cantidad de mujeres con este trastorno que han logrado tener hijos de manera exitosa. Cuando hablamos de los efectos teratógenos de los niveles de PHE en el desarrollo del feto, conocido como síndrome MPKU, nos referimos a los efectos físicos y cognitivos sobre el feto *in utero* al exponerse a niveles elevados de PHE, como microcefalia, crecimiento fetal deficiente, defectos cardíacos congénitos (CHD, por sus siglas en inglés), características faciales no familiares y discapacidad intelectual.⁵³ Desde que se identificó el síndrome MPKU, han existido preocupaciones con respecto al grado en que el tratamiento inadecuado de la madre puede negar los efectos sociales y económicos positivos al detectarlo de manera temprana a través del NBS.⁵³ Aproximadamente el 65 % de las madres con deficiencia de PAH tienen niveles mal controlados de PHE antes de las 8 semanas de gestación.⁵⁴

Características clínicas

La discapacidad intelectual es la característica más consistente del síndrome MPKU y ocurre en >90 % de los niños que nacen de mujeres que nunca lograron un control de los niveles de PHE durante su embarazo. Los datos del estudio de MPKU reunidos por la AHRQ identificaron un umbral materno de PHE de 360 $\mu\text{mol/l}$, donde cualquier cifra superior a esta cuenta con una relación lineal entre el nivel de PHE materno y la disminución de los resultados cognitivos en el hijo. Existe nueva evidencia de la presencia de efectos adversos en el comportamiento, incluida la externalización de comportamientos, en niños nacidos de mujeres con control subóptimo de los niveles de PHE durante el embarazo.⁵⁵ La microcefalia es la malformación fetal más comúnmente asociada con niveles elevados de PHE en sangre durante la gestación. La incidencia de microcefalia aumenta a un 5 a 18 % si se logra un control de las cifras para la semana 10 de gestación y aumenta de manera estable a un 67 % si no se logra un control de las cifras de

PHE para la semana 30 de gestación.⁵⁶ El aumento en el riesgo de presentar CHD se relaciona con el momento del desarrollo cardíaco fetal y la etapa de control de niveles de PHE materno. Conforme se desarrolla el corazón fetal antes de las semanas 8 a 10 de gestación, los niveles consistentemente elevados de PHE materno ($>600 \mu\text{mol/l}$) durante la etapa temprana de gestación están asociados con un aumento del riesgo de presentar malformaciones de entre 8 y 12 %. También se puede incrementar el riesgo de presentar CHD si no existe una ingesta proteica adecuada o si existe una deficiencia de vitamina B12.⁵⁶ No existe un incremento en la incidencia de retraso de crecimiento intrauterino si se logra un control de los niveles de PHE para la semana 10 de gestación; sin embargo la incidencia sí aumenta si el control de la PHE se logra en estadios más avanzados de la gestación.⁵⁷

Es aconsejable prestar atención adicional a todas aquellas mujeres con deficiencia de PAH que hayan llevado un control deficiente de sus niveles de PHE a lo largo de su vida. Una madre con un cociente intelectual <85 se asocia con un control gestacional de niveles de PHE tardío y con peores resultados en el feto. Sin embargo, cuando se logra un control óptimo de los niveles de PHE (sin importar el cociente intelectual) los resultados en el feto mejoran.⁵⁷

PUNTOS CLAVE

- El desarrollo fetal es óptimo cuando los niveles maternos de PHE son $<360 \mu\text{mol/l}$ antes de la concepción;
- Existe una relación lineal entre los niveles de PHE maternos $>360 \mu\text{mol/l}$ a través de la gestación y un menor cociente intelectual en el feto en desarrollo;
- Los niveles de PHE sanguíneos elevados en las primeras 8 a 10 semanas de gestación se asocia con un aumento en el riesgo de presentar CHD y un crecimiento fetal deficiente.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda lograr un control materno de los niveles de PHE por debajo de 360 $\mu\text{mol/l}$ antes de la concepción.

Manejo durante el embarazo

La PHE es transportada a través de la placenta y esto da como resultado niveles fetales que son más altos que los niveles en la sangre materna. Los datos actuales avalan la idea de mantener una meta de niveles de PHE maternos entre 60 y 360 $\mu\text{mol/l}$, aunque las recomendaciones internacionales indican mantener un nivel de PHE $<240 \mu\text{mol/l}$.⁵⁸ Aunque diversos estudios han demostrado que tener niveles de PHE tan bajos como 100 $\mu\text{mol/l}$ son seguros durante la gestación, existe la preocupación de que el mantener niveles bajos de PHE, especialmente durante el segundo y el tercer trimestre de gestación, podría estar relacionado con un incremento en el riesgo de presentar restricción en el crecimiento intrauterino (IUGR, por sus siglas en inglés).⁵⁷ Los efectos adversos relacionados con niveles elevados de PHE sobre el feto en desarrollo justifican el realizar intervenciones y mantener una mayor atención durante la gestación con énfasis en mantener un control óptimo previo a la gestación. Las mujeres que inician un embarazo sin un adecuado control de deficiencia de PHE necesitarán un apoyo importante para alcanzar niveles de PHE dentro del rango terapéutico recomendado en el tiempo adecuado. Esto puede requerir una intervención intensiva que incluye la hospitalización para iniciar un control dietético. No todos los medicamentos y suplementos dietéticos disponibles para su uso en personas con deficiencia de PAH son adecuados para el uso durante el embarazo. Específicamente, los LNAA no se deben utilizar durante el embarazo, ya que no

modifican de manera consistente los niveles maternos de PHE. La sapropterina es un fármaco clase C y es posible su uso durante el embarazo siempre y cuando los efectos de no utilizarlo superen los posibles efectos adversos. No existe evidencia que indique la presencia de efectos teratógenos relacionados con la sapropterina o efectos adversos durante el embarazo. La cantidad de reportes anecdóticos de resultados exitosos en el embarazo con este fármaco va en aumento. Dado el conocimiento de los efectos adversos en el embarazo relacionados a un nivel materno elevado de PHE, esta guía recomienda que a toda mujer que esté tomando sapropterina y que queden embarazada se le ofrezca la opción de continuar utilizando el medicamento; asimismo, se recomienda ofrecer a toda mujer que se pueda beneficiar del uso de la sapropterina la opción de utilizarlo durante su embarazo. De manera ideal, se debe determinar la respuesta a la sapropterina antes del embarazo para evitar fluctuaciones en los niveles de PHE o dificultades en la interpretación de la respuesta al medicamento. Se debe recolectar información longitudinal con respecto a los resultados en el embarazo con y sin el uso de sapropterina (reporte de AHRQ).⁸

Se recomienda realizar todos los cuidados prenatales de rutina en las mujeres con deficiencia de PAH. Los niveles elevados de PHE en la madre no afectan los valores de las pruebas de suero materno de rutina para detectar otros trastornos. Se debe monitorear el crecimiento fetal a lo largo del embarazo. Se recomienda calcular la edad gestacional a través de ultrasonido en la etapa temprana del embarazo debido a las preocupaciones respecto a la disminución del crecimiento intrauterino más adelante y la posibilidad de presentar microcefalia. También se recomienda realizar un ultrasonido en busca de anomalías fetales. Se debe realizar un ecocardiograma fetal entre la semana 18 y 22 de la gestación. Los requisitos de PHE materna cambian de manera importante durante el embarazo y se requieren pruebas y ajustes en la dieta de manera frecuente. Se debe evitar restringir la dieta en demasía, ya que una ingesta inadecuada de calorías y proteínas puede contribuir a la elevación de los niveles de PHE maternos. No se han asociado los niveles anormales de TYR con la presencia de efectos adversos en el bebé.⁵⁹ Se debe monitorear la ingesta de vitaminas y minerales, ya que el ingerir vitaminas prenatales habituales en conjunto con alimentos médicos para el tratamiento de la deficiencia de PAH puede proveer un exceso de vitamina A, que está asociado con la presencia de defectos congénitos. Una disminución en la ingesta de vitamina B₁₂ puede contribuir a un mayor riesgo de presentar CHD.⁵⁶ Favor de consultar el documento anexo de Genetic Metabolic Dietitians International para obtener más información sobre los suplementos disponibles en el mercado y el monitoreo recomendado.²⁹

Los requerimientos maternos de PHE después del parto disminuirán a partir de los requisitos anabólicos incrementados del tercer trimestre, por lo que se debe continuar realizando un estricto monitoreo metabólico y nutricional. El uso de alimentos médicos puede proporcionar la mayor cantidad de proteínas y calorías necesarias durante la lactancia (640 kcal/día y 25 g de proteína/día). No existen contraindicaciones para la lactancia, ya que los bebés que no presentan deficiencia de PAH pueden metabolizar sin dificultades los niveles ligeramente elevados de PHE presentes en la leche materna.^{60,61}

RECOMENDACIONES

- No se recomienda el uso de los LNAA durante el embarazo;
- La sapropterina es un medicamento clase C y puede ser utilizado durante el embarazo después de haber discutido los riesgos y beneficios para la madre y el feto;
- Se debe suplementar el monitoreo y el cuidado prenatal de rutina con el monitoreo estricto del crecimiento fetal y la evaluación fetal en busca de CHD fetal por parte de un grupo obstétrico de alto riesgo;
- Las madres con deficiencia de PAH pueden amamantar sin riesgos;
- Las madres con deficiencia de PAH deben llevar una dieta restringida en PHE, incluido el uso de alimentos médicos durante el posparto, para lograr resultados óptimos en la madre y el bebé.

ASESORAMIENTO GENÉTICO

La deficiencia de PAH es heredada de manera autosómica recesiva. En otras palabras, las personas afectadas heredan dos mutaciones en el gen de la *PAH*, una de cada padre. Existe un riesgo del 25 % de recurrencia en un hijo afectado de padres portadores y un riesgo de 2/3 de ser portador en cada hermano o hermana nacidos de los mismos padres que no estén afectados. Existen diferencias étnicas en la frecuencia poblacional de la deficiencia de PAH, por lo que se encuentran disponibles estimaciones del riesgo de ser portador calculados para diversas poblaciones.⁷ Debido a la naturaleza dinámica de las familias y a los problemas emocionales, de desarrollo y psicológicos comúnmente presentes en las personas con deficiencia de PAH, el asesoramiento genético debe ser un proceso continuo a lo largo de la vida de la persona.

Pruebas de portador

La identificación de portadores de la deficiencia de PAH (pruebas de portador) es más certera cuando se conoce el genotipo del familiar afectado, ya que, al conocerlo, se realiza una prueba enfocada en la mutación del miembro de la familia. Esto puede proporcionar una indicación más clara a los familiares cercanos si cuentan con un mayor riesgo de ser portadores. El análisis enfocado en la mutación no detecta otras mutaciones en la *PAH*. En la actualidad, la disponibilidad de pruebas de portador enfocadas en la población no es amplia. Sin embargo, sí se incluyen las deficiencias alélicas de PAH más comunes en al menos uno de los paneles de pruebas genéticas universales emergentes que se encuentran comercialmente disponibles.⁶² El asesoramiento genético es importante para informar a las parejas sobre su riesgo residual.

Pruebas prenatales

El diagnóstico prenatal de la deficiencia de PAH solo se encuentra disponible utilizando metodologías basadas en el ADN. Se debe considerar de manera especial la realización de pruebas en busca de la deficiencia de PAH antes de concebir y de manera prenatal (obteniendo el nivel sanguíneo de PHE) en mujeres que ya hayan tenido uno o más hijos con características sugestivas del síndrome de MPKU, en mujeres que hayan inmigrado de países donde no se realicen NBS de manera universal, en mujeres que hayan nacido antes de la institución de NBS de manera universal en sus países de origen o en mujeres con discapacidades intelectuales sin origen aparente. Actualmente se encuentran ampliamente disponibles las pruebas de determinación de concentraciones de PHE y TYR, ya sea en sangre o plasma en ayuno. La interpretación de estos resultados puede depender de diversos factores maternos, como la fecha del ciclo menstrual, el uso de anticonceptivos y la edad gestacional.⁶³

PUNTOS CLAVE

- La deficiencia de PAH se hereda de manera autosómica recesiva;
- Se encuentran disponibles las pruebas de ADN para determinar el riesgo de ser portador de los familiares;
- Existen diferencias étnicas en la incidencia poblacional y la frecuencia de portador de la deficiencia de PAH;
- El diagnóstico prenatal de la deficiencia de PAH solo se encuentra disponible utilizando metodologías basadas en el ADN.

RECOMENDACIONES

- La asesoría genética se debe proporcionar como parte de un proceso continuo en pacientes con deficiencia de PAH y sus familiares.

EFFECTOS PSICOLÓGICOS Y NEUROCOGNITIVOS

Inteligencia

La deficiencia de PAH no tratada se asocia con la discapacidad intelectual;⁶⁴ sin embargo, con los avances en el NBS y los tratamientos, la deficiencia de PAH no tratada es rara. Sin embargo, se han publicado numerosos datos que indican una relación inversa entre los niveles de PHE y el cociente intelectual.⁶⁴ El cociente intelectual en individuos con deficiencia de PAH esta principalmente ligado a la edad del individuo al iniciar y descontinuar la dieta.⁶⁵ A lo largo de los últimos 50 años, el cociente intelectual ha servido como una de las variables principales de los efectos en personas con deficiencia de PAH; no solo es de utilidad para monitorear el desarrollo intelectual de la persona, sino también para evaluar la respuesta al tratamiento.⁶⁵ En la Conferencia para el Desarrollo de Consenso para la PKU de los NIH en el año 2000, se describió una relación inversa entre el cociente intelectual y los niveles de PHE; sin embargo, no se realizaron recomendaciones específicas sobre cómo utilizar el cociente intelectual para monitorear el desarrollo o evaluar la respuesta al tratamiento.¹ No obstante, la recomendación realizada por el Panel de Consenso en el año 2000 de llevar un control metabólico vitalicio se basó en los datos que demuestran un declive en el cociente intelectual al realizar un manejo dietético más laxo.⁶⁶⁻⁶⁸

Mucha de la bibliografía que habla del manejo temprano y continuo de la deficiencia de PAH reporta cocientes intelectuales dentro de un rango medio; sin embargo, los datos pediátricos sugieren que, incluso bajo estas circunstancias, los niños con deficiencia de PAH obtienen un cociente intelectual de seis a nueve puntos más bajos que sus hermanos y que sus padres.^{69,70} Incluso en la población sin deficiencia de PAH, el cociente intelectual solo se correlaciona de manera parcial con las calificaciones escolares y logros académicos,⁷¹ por lo que se requiere de una evaluación más extensa que vaya más allá de las pruebas de cociente intelectual para obtener una definición más completa de los efectos funcionales del manejo y tratamiento.⁶⁹ De manera notable, a pesar de que los estudios no han sido uniformes, la presencia de déficits en funciones ejecutivas en personas con deficiencia de PAH es lo suficientemente consistente para justificar el prestarles mayor atención.^{27,72-83}

Problemas psicológicos

Aunque muchas de las personas con deficiencia de PAH no reciben diagnósticos formales de alteraciones psiquiátricas, es común observar tasas elevadas de síntomas psiquiátricos, especialmente ansiedad y depresión.^{65,66,70,84-86} La severidad de los síntomas tiene una correlación con la elevación de PHE en la sangre. Por lo contrario, al reducir la concentración de PHE, usualmente los síntomas mejoran. Numerosos estudios sugieren la presencia de un aumento en la prevalencia de problemas de la atención y déficit de la atención con hiperactividad en pacientes con deficiencia de PAH. Al menos un 25 % de los niños con deficiencia de PAH tratada de manera temprana reciben medicamentos estimulantes para tratar el déficit de atención e hiperactividad en comparación con el 7 % de los niños con diabetes

que reciben dicha medicación. Existe la necesidad de caracterizar de mejor manera la prevalencia del déficit de atención con hiperactividad, al igual que otras alteraciones psiquiátricas en la deficiencia de PAH y de evaluar la respuesta de los pacientes con deficiencia de PAH a las intervenciones farmacológicas y del comportamiento habituales.⁸⁷⁻⁸⁹ Han surgido efectos adversos adicionales en personas afectadas con deficiencia de PAH y sus familiares que han sido seguidos a largo plazo. Estas consecuencias incluyen una forma más rígida de criar a los hijos, retraso en la autonomía de los adultos afectados y dificultad para generar relaciones en la etapa adulta.^{64,90} A pesar de estas preocupaciones, los pacientes con deficiencia de PAH tratados de manera temprana y continua pueden tener una calidad de vida normal en lo que a la salud concierne.²⁴

Recomendaciones para pruebas psicológicas

Se justifica el monitoreo de la salud mental de manera habitual en pacientes con deficiencia de PAH debido al mayor riesgo de presentar problemas psicológicos y neurocognitivos. Según el consenso de un panel de psicólogos, se recomienda el uso de cierta cantidad de pruebas psicológicas como herramientas para identificar a aquellas personas que requieren evaluaciones adicionales.⁹¹ La necesidad de realizar pruebas adicionales de seguimiento se determinará según los resultados de las pruebas iniciales. Favor de ver la [Tabla 2](#) para las recomendaciones.

PUNTOS CLAVE

- El grado de inteligencia en pacientes con deficiencia de PAH óptimamente tratada está dentro del rango normal pero por debajo de este en los controles de hermanos;
- La incidencia de síntomas psicológicos no intelectuales, en particular los impedimentos en funciones ejecutivas, se encuentra incrementada en los pacientes con deficiencia de PAH.

RECOMENDACIONES

- El riesgo de presentar síntomas psicológicos o neurocognitivos en la deficiencia de PAH está directamente relacionado con la edad en la que se inició la terapia, los niveles de PHE a lo largo de la vida y el apego al tratamiento. Se requiere la realización de pruebas neuropsiquiátricas y cognitivas según la edad para evaluar adecuadamente las necesidades clínicas;
- Las evaluaciones intelectuales y de salud mental apropiadas son un componente importante del cuidado de las personas con PKU.

TRANSICIÓN HACIA LA ADULTEZ

La transición hacia la adultez es un período de alto riesgo para las personas con deficiencia de PAH. Como lo es para todos los adolescentes, los jóvenes con deficiencia de PAH se enfrentan con los mismos desafíos del proceso de maduración, como el deseo de un mayor grado de independencia, la presión de grupo y el comportamiento rebelde. Estas dificultades solo se ven aumentadas por la necesidad de una terapia alimentaria para su enfermedad crónica. Cuando se le solicita a una persona el dejar su entorno médico pediátrico confiable y pasar a un entorno para adultos, se corre el riesgo de perder a este paciente y así perder su control metabólico. También se corre un riesgo elevado de perder a estos pacientes debido a los lapsos en el período de transición y a la falta de centros de atención médica de adultos. Como resultado, muchos centros pediátricos continúan atendiendo a estos pacientes en su etapa adulta (usualmente hospitales pediátricos), por lo que no se fomenta la independencia. Además, existe otra preocupación, que es el incremento en el costo de la terapia. Los adultos jóvenes son uno de los grupos etarios con menos cobertura de seguro médico en los Estados Unidos.⁹² Además, el costo de los alimentos médicos puede no contar con cobertura de seguro de gastos médicos u otros financiadores, lo que agrega una carga económica importante a pacientes con dificultades cognitivas o de la función ejecutiva

Tabla 2 Recomendaciones para pruebas psicológicas

Tipo de prueba	Rango etario	Prueba recomendada	Intervalo
Desarrollo y capacidad intelectual	<2,5 años	Bayley Scales of Infant and Toddler Development—Tercera edición	Según indicación clínica
	2,5–6 años	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence—Tercera edición (WPPSI-III) ^{97,98}	Cada 3 años o según indicación clínica
	>6 años	Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence—Segunda edición (WASI-II) ⁹⁹	Según indicación clínica
Función ejecutiva	>3 años	Behavior Rating Inventory of Executive Functioning (BRIEF) ¹⁰⁰ ; autorreporte (desde los 11 años o mayores), reporte de los padres o maestros	Al menos cada 2 a 3 años o según indicación clínica
Comportamiento/emocional	3–18 años	Behavioral Assessment Scale for Children—Segunda edición (BASC-2) ¹⁰¹ ; autorreporte (desde los 8 años o mayores), reporte de los padres o maestros	Al menos cada 2 a 3 años o según indicación clínica
	Adultos	Beck Depression Inventory—Segunda edición (BDI-II) y/o el Beck Anxiety Inventory (BAI) ^{102,103}	Al menos cada 2 a 3 años o según indicación clínica
Habilidades adaptativas	>3 años	Adaptive Behavior Assessment System—Segunda edición (ABAS-II) ¹⁰⁴	Al menos cada 2 a 3 años o según indicación clínica
	Adultos	Adaptive Behavior Assessment System—Segunda edición (ABAS-II)	Según indicación clínica

incrementando su dificultad para manejarse por el sistema de salud. Debido a que se recomienda el tratamiento vitalicio de estos pacientes, es fundamental contar con cobertura de los alimentos médicos por parte de las compañías aseguradoras.

Los protocolos establecidos para la transferencia a centros de atención para adultos con respecto a otras enfermedades ayuda a reducir la morbilidad de estos pacientes. Además, existe una herramienta de ayuda para la transición de pacientes con deficiencia de PAH en <http://newenglandconsortium.org/toolkit/>. La transición debe ser un proceso gradual que se inicia en la niñez y termina en la adultez temprana, permitiendo así una transición gradual de las responsabilidades a los pacientes y alentando el desarrollo de autonomía.⁹³ Podría ser de ayuda para este proceso el establecer centros para adultos jóvenes o clínicas de transición que compartan médicos para pacientes adultos y pediátricos.^{94,95} Durante este período de transición, se debe hacer énfasis en las mujeres sobre temas relacionados con el embarazo. Estos temas se deben comenzar a discutir desde antes de la adolescencia y se deben volver a considerar anualmente. Sin cuidados de transición eficaces, se podrían perder muchas de las ventajas logradas a través del tratamiento temprano de los pacientes con deficiencia de PAH.

PUNTOS CLAVE

- Los centros de tratamiento enfocados en el paciente adulto son óptimos para pacientes mayores; sin embargo, no se encuentran disponibles en muchas regiones;
- Los programas de transición para los adolescentes con deficiencia de PAH deberían fomentar la independencia.

RECOMENDACIONES

- El tratamiento vitalicio impone la necesidad de contar con cobertura de seguro de gastos médicos que cubra los costos de los medicamentos y alimentos médicos sin importar la edad de la persona.

DIRECCIÓN AL FUTURO

Al ser uno de los errores metabólicos de origen genético más ampliamente estudiados, la deficiencia de PAH sirve como un paradigma para el manejo de afecciones similares al haber realizado un enorme avance en las últimas décadas con respecto a un mejor entendimiento de este trastorno y sus tratamientos. Actualmente, se están diagnosticando y tratando de manera más eficaz a los recién nacidos asintomáticos y se están expandiendo las modalidades de tratamiento para incluir intervenciones farmacológicas. Además, una gran cantidad de niños ya son adultos con carreras y familias. Sin embargo, ya que el grupo inicial de adultos tratados apenas está

alcanzando los 50 años de edad, todavía quedan muchas cosas por aprender con respecto a la deficiencia de PAH en individuos de más edad.

Actualmente se reconoce que la deficiencia de PAH cuenta con un rango de severidad y múltiples factores que contribuyen a los efectos finales. Este “cambio de paradigma” en nuestra perspectiva con respecto a las enfermedades genéticas y sus tratamientos se inició con la deficiencia de PAH, pero el viaje aún no ha terminado.⁹⁶ Al mirar hacia el futuro, requerimos de mejores herramientas y estrategias para optimizar el cuidado de los individuos y mejorar los resultados a largo plazo. También necesitamos de mejores biomarcadores para monitorear las terapias y predecir los resultados. Se deben evaluar las terapias actuales y futuras para determinar no solo su capacidad para reducir la concentración de PHE, sino también sus efectos en términos de una mejor calidad de vida para las personas afectadas y sus familias. Se requieren de estudios adicionales sobre el tratamiento de individuos en el rango menos severo de la deficiencia de PAH para definir los riesgos que existen dentro del rango de PHE de 360–600 $\mu\text{mol/l}$. Es de vital importancia que los profesionales de atención médica, los científicos, las compañías de seguros y las agencias gubernamentales reconozcan los desafíos únicos que se presentan al evaluar nuevas terapias para trastornos raros, como lo es la deficiencia de PAH, y al desarrollar nuevos métodos para evaluar dichas intervenciones. Un mayor énfasis en el entendimiento de las relaciones entre el genotipo y el fenotipo y los modificadores de la deficiencia de la PAH permitirá individualizar las terapias. Las nuevas terapias, incluidos la genoterapia y el trasplante de hepatocitos, han demostrado cierta eficacia en animales o en ensayos limitados con seres humanos; sin embargo, requieren de un mayor desarrollo y validación para ser utilizados de forma rutinaria en la práctica médica. Es probable que una terapia combinada que incluya agentes dietarios y farmacológicos se convierta en el estándar para el tratamiento de la deficiencia de PAH. Actualmente, la medición de los niveles de PHE en sangre es la norma para el monitoreo del tratamiento, pero está lejos del órgano de interés principal (el cerebro). El monitoreo de los niveles de PHE en tiempo real que se pueda realizar en el lugar de atención proporcionaría una mejor oportunidad para involucrar a los pacientes en su propio cuidado. Se deben realizar esfuerzos para obtener un mejor entendimiento de los mecanismos de la neurotoxicidad ocasionada por los niveles elevados de PHE. Se requieren datos con respecto al control óptimo de los pacientes para así prevenir las secuelas indeseadas en la vida adulta. El valor meta de PHE <360 $\mu\text{mol/l}$ en adolescentes y adultos requiere de una mayor validación a través de la recolección continua y a largo plazo de información clínica y orientada al paciente sobre los resultados.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

El material suplementario está vinculado a la versión en línea del documento en <http://www.nature.com/gim>.

RECONOCIMIENTOS

El Grupo de trabajo de la guía desea agradecer al Dr. Paul Coates y a Kathryn Camp de la Oficina de Suplementos Dietéticos (Office of Dietary Supplements) de los National Institutes of Health y al American College of Medical Genetics and Genomics por su apoyo logístico.

INFORMACIÓN IMPORTANTE

J.V., H.C.A., J.M. y B.K.B. han participado y recibido financiamiento para realizar ensayos clínicos relacionados con la deficiencia de PAH. H.C.A. participa en la junta asesora del registro de pacientes poscomercialización de la sapropterina PKUDOS. B.K.B. es un consultor y participa en juntas asesoras de BioMarin Pharmaceuticals. K.M.A., N.E.B., D.M.F., W.E.S., B.H.T. y S.A.B. no tienen ningún conflicto de intereses que declarar en relación con esta guía.

REFERENCIAS

- Howell RR. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16–18, 2000. *Pediatrics* 2001;108(4):972–982.
- Lord J, Thomason MJ, Littlejohns P, et al. Secondary analysis of economic data: a review of cost-benefit studies of neonatal screening for phenylketonuria. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:179–186.
- Dhondt JL, Farriaux JP, Saily JC, Lebrun T. Economic evaluation of cost-benefit ratio of neonatal screening procedure for phenylketonuria and hypothyroidism. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:633–639.
- Lee PJ, Amos A, Robertson L, et al. Adults with late diagnosed phenylketonuria and severe challenging behavior: a randomized placebo-controlled trial of phenylalanine-restricted diet. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(6):631–635.
- Mitchell JJ. Phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al. (eds). *GeneReviews™* [Internet]. University of Washington, Seattle: Seattle, WA, 2000:1993–2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/>.
- Kayaalp E, Treacy E, Waters PJ, Byck S, Nowacki P, Scriver CR. Human phenylalanine hydroxylase mutations and hyperphenylalaninemia phenotypes: a meta-analysis of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet* 1997;61:1309–1317.
- Scriver CL, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver C, Beaudet AL, Sly WS (eds). *The Metabolic And Molecular Bases Of Inherited Disease*. 8th ed. McGraw Hill: New York, NY, 2001:1667–1724.
- Lindegren M, Krishnaswami S, Fonnesbeck C, et al. *Adjuvant Treatment for Phenylketonuria (PKU)*. Comparative Effectiveness Review No. 56. AHRQ Publication: Rockville, MD, 2012:1–343.
- Vockley J, Chapman KA, Arnold GL. Development of clinical guidelines for inborn errors of metabolism: commentary. *Mol Genet Metab* 2013;108:203–205.
- Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963;32:338–343.
- Chace DH, Millington DS, Terada N, Kahler SG, Roe CR, Hofman LF. Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis for phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1993;39:66–71.
- Shapira EBM, Miller J, Africk D. Plasma Amino Acid Analysis. *Biochemical Genetics: A Laboratory Manual*. Oxford Press: New York, NY; 1989.
- McHugh D. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med* 2011;13:230–254.
- Marquardt G, Rinaldo P. Enhanced interpretation of newborn screening results without analyte cutoff values. *Genet Med* 2012;14:648–655.
- Norman R, Haas M, Wilcken B. International perspectives on the cost-effectiveness of tandem mass spectrometry for rare metabolic conditions. *Health Policy* 2009;89:252–260.
- Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab* 2011;104:S2–S9.
- Blau N, Burgard P. *Disorders of Phenylalanine and Tetrahydrobiopterin. Physicians' Guide to the Treatment and Follow-up of Metabolic Diseases*. Springer: Heidelberg; 2005:89–105.
- Scriver CR, Waters PJ. Monogenic traits are not simple: lessons from phenylketonuria. *Trends Genet* 1999;15:267–272.
- Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, et al.; Sapropterin Research Group. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2007;370: 504–510.
- Güttler F, Guldberg P. Mutation analysis anticipates dietary requirements in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2):S150–S153.
- Zschocke J, Hoffmann GF. PAH gene mutation analysis in clinical practice— comments on mutation analysis anticipates dietary requirements in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2): S154–S155.
- Greeves LG, Patterson CC, Carson DJ, et al. Effect of genotype on changes in intelligence quotient after dietary relaxation in phenylketonuria and hyperphenylalaninaemia. *Arch Dis Child* 2000;82:216–221.
- Trefz FK, Scheible D, Götz H, Frauendienst-Egger G. Significance of genotype in tetrahydrobiopterin-responsive phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:22–26.
- Weglage J, Ullrich K, Pietsch M, Fünders B, Zass R, Koch HG. No fine motor deficits in patients with untreated non-phenylketonuria hyperphenylalaninaemia. *Acta Paediatr* 1996;85:320–323.
- Costello PM, Beasley MG, Tillotson SL, Smith I. Intelligence in mild atypical phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1994;153:260–263.
- Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, et al. Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:443–448.
- Diamond A, Prevor M, Callender G, Druin DP. Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monographs Soc Res Child Dev* 1977;62(4):1–206.
- Weglage J, Pietsch M, Feldmann R, et al. Normal clinical outcome in untreated subjects with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatr Res* 2001;49:532–536.
- Singh RH, Rohr F, Frazier D, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med*, e-pub ahead of print 2 January 2014.
- Ney DM, Gleason ST, vanCalcar SC, et al. Nutrition management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:1:32–39.
- Singh R, Acosta P, Burton B, et al. *Tracking Long-term Outcomes: Development of Care Data Elements (CDE) for Phenylketonuria*. 4th GMDI Education Conference: New Orleans, LA, 2012.
- Gregory CO, Yu C, Singh RH. Blood phenylalanine monitoring for dietary compliance among patients with phenylketonuria: comparison of methods. *Genet Med* 2007;9:761–765.
- Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, et al. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:202–208.
- Burton BK, Grange DK, Milanowski A, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *J Inherit Metab Dis* 2007;30: 700–707.
- Ziesch B, Weigel J, Thiele A, et al. Tetrahydrobiopterin (BH4) in PKU: effect on dietary treatment, metabolic control, and quality of life. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(6):983–992.
- Leuret O, Barth M, Kuster A, et al. Efficacy and safety of BH4 before the age of 4 years in patients with mild phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:975–981.
- Utz JR, Lorentz CP, Markowitz D, et al. START, a double blind, placebo-controlled pharmacogenetic test of responsiveness to sapropterin dihydrochloride in phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab* 2012;105:193–197.

38. Gordon P, Thomas JA, Suter R, Jurecki E. Evolving patient selection and clinical benefit criteria for sapropterin dihydrochloride (Kuvan®) treatment of PKU patients. *Mol Genet Metab* 2012;105:672–676.
39. Cunningham A, Bausell H, Brown M, et al. Recommendations for the use of sapropterin in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2012;106:269–276.
40. Shintaku H, Ohwada M. Long-term follow-up of tetrahydrobiopterin therapy in patients with tetrahydrobiopterin deficiency in Japan. *Brain Dev* 2012;35(5):406–410.
41. Trefz FK, Burton BK, Longo N, et al.; Sapropterin Study Group. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 2009;154:700–707.
42. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, et al. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis* 2006;29:732–738.
43. Longo N, Burton B, Harding C, et al. *A Phase 2, Open-Label, Dose-Finding and the Long Term Extension Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Tolerability of Multiple Subcutaneous Doses of rAvPAL-PEG in Patients With Phenylketonuria*. American College of Medical Genetics and Genomics 2012 Annual Meeting: Charlotte, NC, 2012.
44. Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S59–S63.
45. Smith I, Beasley MG, Wolff OH, Ades AE. Behavior disturbance in 8-year-old children with early treated phenylketonuria. Report from the MRC/DHSS Phenylketonuria Register. *J Pediatr* 1988;112:403–408.
46. Smith I, Knowles J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2):S89–S93.
47. Sullivan JE, Chang P. Review: emotional and behavioral functioning in phenylketonuria. *J Pediatr Psychol* 1999;24:281–299.
48. Waisbren SE, Levy HL. Agoraphobia in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:755–764.
49. Burton BK, Leviton L, Vespa H, et al. A diversified approach for PKU treatment: routine screening yields high incidence of psychiatric distress in phenylketonuria clinics. *Mol Genet Metab* 2013;108:8–12.
50. Simon E, Schwarz M, Roos J, et al. Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:25.
51. Bosch AM, Tybout W, van Spronsen FJ, de Valk HW, Wijburg FA, Grootenhuis MA. The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:29–34.
52. Demirkol M, Gizewska M, Giovannini M, Walter J. Follow up of phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab* 2011;104:S31–S39.
53. Rohr FJ, Doherty LB, Waisbren SE, et al. New England Maternal PKU Project: prospective study of untreated and treated pregnancies and their outcomes. *J Pediatr* 1987;110:391–398.
54. Brown AS, Fernhoff PM, Waisbren SE, et al. Barriers to successful dietary control among pregnant women with phenylketonuria. *Genet Med* 2002;4:84–89.
55. Ng TW, Rae A, Wright H, Gurry D, Wray J. Maternal phenylketonuria in Western Australia: pregnancy outcomes and developmental outcomes in offspring. *J Paediatr Child Health* 2003;39:358–363.
56. Matalon KM, Acosta PB, Azen C. Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 2):1534–1536.
57. Tessier R, Nowak E, Assoun M, et al. Maternal phenylketonuria: low phenylalanine might increase the risk of intra uterine growth retardation. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35:993–999.
58. Lee PJ, Ridout D, Walter JH, Cockburn F. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978–97. *Arch Dis Child* 2005;90:143–146.
59. Koch R, Hanley W, Levy H, et al. Maternal phenylketonuria: an international study. *Mol Genet Metab* 2000;71:233–239.
60. Bradburn NC, Wappner RS, Lemons JA, Meyer BA, Roberts RS. Lactation and phenylketonuria. *Am J Perinatol* 1985;2:138–141.
61. Fox-Bacon C, McCamman S, Therou L, Moore W, Kipp DE. Maternal PKU and breastfeeding: case report of identical twin mothers. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36:539–542.
62. Srinivasan BS, Evans EA, Flannick J, et al. A universal carrier test for the long tail of Mendelian disease. *Reprod Biomed Online* 2010;21:537–551.
63. Mallolas J, Milà M, Lambruschini N, Cambra FJ, Campistol J, Vilaseca MA. Biochemical phenotype and its relationship with genotype in hyperphenylalaninemia heterozygotes. *Mol Genet Metab* 1999;67:156–161.
64. Pietz J, Dunckelmann R, Rupp A, et al. Neurological outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1998;157:824–830.
65. Burgard P. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2):S74–S79.
66. Koch R, Burton B, Hoganson G, et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:333–346.
67. Waisbren SE, Schnell RR, Levy HL. Diet termination in children with phenylketonuria: a review of psychological assessments used to determine outcome. *J Inherit Metab Dis* 1980;3:149–153.
68. Azen C, Koch R, Friedman E, Wenz E, Fishler K. Summary of findings from the United States Collaborative Study of children treated for phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155 Suppl 1:S29–S32.
69. Fishler K, Azen CG, Henderson R, Friedman EG, Koch R. Psychoeducational findings among children treated for phenylketonuria. *Am J Ment Defic* 1987;92:65–73.
70. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev* 2007;17:91–101.
71. Sternberg RJ, Grigorenko EL. Intelligence and culture: how culture shapes what intelligence means, and the implications for a science of well-being. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci* 2004;359:1427–1434.
72. Pennington BF, van Doorninck WJ, McCabe LL, McCabe ER. Neuropsychological deficits in early treated phenylketonuric children. *Am J Ment Defic* 1985;89:467–474.
73. Welsh MC, Pennington BF, Ozonoff S, Rouse B, McCabe ER. Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: specific executive function deficits. *Child Dev* 1990;61:1697–1713.
74. Weglage J, Ullrich K, Pietsch M, Fünders B, Zass R, Koch HG. Untreated non-phenylketonuric-hyperphenylalaninaemia: intellectual and neurological outcome. *Eur J Pediatr* 1996;155 Suppl 1:S26–S28.
75. Huijbregts SC, de Sonnevile LM, van Spronsen FJ, Licht R, Sergeant JA. The neuropsychological profile of early and continuously treated phenylketonuria: orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation-functions of working memory. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:697–712.
76. Stermerdink BA, van der Meere JJ, van der Molen MW, et al. Information processing in patients with early and continuously-treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1995;154:739–746.
77. Ris MD, Williams SE, Hunt MM, Berry HK, Leslie N. Early-treated phenylketonuria: adult neuropsychologic outcome. *J Pediatr* 1994;124:388–392.
78. Christ SE, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S22–S32.
79. Sharman R, Sullivan K, Young R, McGill J. Biochemical markers associated with executive function in adolescents with early and continuously treated phenylketonuria. *Clin Genet* 2009;75:169–174.
80. Brumm VL, Grant ML. The role of intelligence in phenylketonuria: a review of research and management. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S18–S21.
81. Gassió R, Fusté E, López-Sala A, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatr Neurol* 2005;33:267–271.
82. Antshel KM, Waisbren SE. Timing is everything: executive functions in children exposed to elevated levels of phenylalanine. *Neuropsychology* 2003;17:458–468.
83. Channon S, German E, Cassina C, Lee P. Executive functioning, memory, and learning in phenylketonuria. *Neuropsychology* 2004;18:613–620.
84. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1990;65:472–478.
85. DeRoche K, Welsh M. Twenty-five years of research on neurocognitive outcomes in early-treated phenylketonuria: intelligence and executive function. *Dev Neuropsychol* 2008;33:474–504.
86. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab* 2007;92:63–70.
87. Antshel KM, Waisbren SE. Developmental timing of exposure to elevated levels of phenylalanine is associated with ADHD symptom expression. *J Abnorm Child Psychol* 2003;31:565–574.
88. Arnold GL, Vladutiu CJ, Orlowski CC, Blakely EM, DeLuca J. Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:137–143.
89. Gentile JK, Ten Hoedt AE, Bosch AM. Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities—a review. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S64–S67.

90. Kazak AE, Reber M, Snitzer L. Childhood chronic disease and family functioning: a study of phenylketonuria. *Pediatrics* 1988;81:224–230.
91. Waisbren S, White DA. Screening for cognitive and social-emotional problems in individuals with PKU: tools for use in the metabolic clinic. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S96–S99.
92. DeNavas-Walt C, Proctor BD, Smith JC. U.S. Census Bureau, Current Population Reports, P60-239. *Income, Poverty, and Health Insurance Coverage in the United States: 2010*. U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2011.
93. American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians, Transitions Clinical Report Authoring Group, Cooley WC, Sagerman PJ. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics* 2011;128:182–200.
94. Crowley R, Wolfe I, Lock K, McKee M. Improving the transition between paediatric and adult healthcare: a systematic review. *Arch Dis Child* 2011;96:548–553.
95. Harden PN, Walsh G, Bandler N, et al. Bridging the gap: an integrated paediatric to adult clinical service for young adults with kidney failure. *BMJ* 2012;344:e3718.
96. Scriver CR. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutat* 2007;28:831–845.
97. Bayley N. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (Bayley-III)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2005.
98. Wechsler D. *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Third Edition (WPPSI-III)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2002.
99. Wechsler D. *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence – 2nd edition (WASI-II)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2011.
100. Gioia GA, Peter K, Guy S, Kenworthy L. *Behavior Rating Inventory of Executive Functioning (BRIEF)*. PAR: Lutz, FL; 2000.
101. Kamphaus RW. *The Behavioral Assessment System for Children - Second edition*. American Guidance Service: Circle Pines, MN; 2005.
102. Beck AT, Steer RA, Brown G. *Beck Depression Inventory - 2nd edition (BDI-II)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 1996.
103. Beck A. *Beck Anxiety Inventory (BAI)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 1993.
104. Harrison P, Oakland T. *Adaptive Behavior Assessment System-Second Edition (ABAS-II)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2003.

Material complementario en línea

MÉTODOS Y PROCESO

La revisión de la evidencia para esta guía se basó en dos procesos de análisis previos detallados. El primero fue de la conferencia de consenso de los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health, NIH) que se llevó a cabo en el año 2000.¹ En dicha conferencia, se realizó una búsqueda estratégica de la bibliografía en MEDLINE que abarcó documentos desde enero de 1980 hasta julio de 2000. Se analizaron 3394 referencias y se examinaron cinco preguntas clave (Tabla 1). El segundo análisis fue realizado por la Agencia de Investigación y Calidad en Salud (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ) como precursor de una conferencia más reciente de los NIH (3/2012).⁸ En el análisis de la AHRQ, se realizó un análisis completo de la bibliografía con fuentes de información como MEDLINE, PsycINFO, Embase Drugs and Pharmacology, el Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), la National Agricultural Library (AGRICOLA) y las listas de referencias de los estudios incluidos. La "bibliografía gris" (gray literature) también fue considerada. Se incluyeron estudios en inglés previos a agosto de 2011, pero se excluyeron aquellos con menos de 10 individuos, reportes de casos individuales y estudios sin relevancia al tratamiento de la deficiencia de PAH o niveles de PHE y mediciones de capacidades (cociente intelectual [IQ, por sus siglas en inglés] o funciones ejecutivas). Las cuestiones claves abordadas por la AHRQ se comparan en la Tabla suplementaria 1 con aquellas analizadas en la revisión de los NIH.

Para completar el análisis de la bibliografía, se realizó la búsqueda de cualquier mención de PKU o fenilcetonuria en los trabajos publicados en MEDLINE entre la fecha

de revisión más reciente de la AHRQ y la fecha de la reunión del grupo de trabajo (9/2012). Se encontraron 80 referencias adicionales, que el grupo de trabajo analizó en persona.

Los miembros del grupo de trabajo de la guía fueron autonombrados y a su vez presentaron información completa sobre conflictos de interés en la oficina administrativa del Colegio de Genética y Genómica Médica de los EE. UU. (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG). El grupo de trabajo se reunió a través de teleconferencias semanales para preparar el resumen de la guía, discutir los niveles de evidencia y preparar las recomendaciones iniciales. Para generar la guía final, los miembros del grupo de trabajo se reunieron en persona para analizar tanto los documentos de revisión de evidencia previos como la bibliografía seleccionada después del análisis de la AHRQ. Para formular las recomendaciones, se discutió cada componente de la guía de manera individual y la recomendación consensuada con respecto a estas guías se logró al obtener un acuerdo del 75 % del grupo de trabajo.

Se asignaron el nivel de evidencia y las recomendaciones según la Scottish Intercollegiate Guideline Network (Red de Guías Intercolegiales Escocesas, SIGN por sus siglas en inglés; <http://www.sign.ac.uk/>), la cual es un protocolo basado en evidencia para evaluar la bibliografía médica sobre ensayos y terapias clínicas y calificar las recomendaciones de tratamiento basadas en dicha bibliografía. Este proceso funciona bien al examinar estudios extensos de trastornos relativamente comunes que cuentan con una población de pacientes lo suficientemente amplia para realizar ensayos aleatorizados y controlados por placebo (RCT, por sus siglas en inglés). La metodología SIGN no es de utilidad al considerar trastornos raros o

extremadamente raros, tales como los defectos metabólicos congénitos (como la deficiencia de PAH) debido a la escasez de pacientes y a las dificultades éticas relacionadas con los RCT.⁹ Con excepción de la sapropterina (donde el nivel de evidencia es 1 y la recomendación SIGN puede asignar una clasificación A), la evidencia disponible es principalmente de nivel 3 o 4 y todas las recomendaciones tienen una clasificación de C o D. Debido al uso tan limitado de dicho sistema de clasificación tan sesgado para nuestro propósito, ya no se hará énfasis sobre estas clasificaciones en el resto del documento.

Tabla suplementaria 1. Comparación de preguntas claves en los análisis bibliográficos

<p>Conferencia de Consenso de los NIH del año 2000¹</p>	<p>Análisis de la AHRQ del año 2012⁸</p>
<p>1a. ¿Cuál es la incidencia y prevalencia de la deficiencia de PAH y de otras presentaciones de la hiperfenilalaninemia? 1b. ¿Qué información se conoce con respecto a la variabilidad genética y clínica?</p>	<p>Introducción</p>
<p>2a. ¿Qué estrategias de detección precoz del recién nacido se encuentran disponibles para realizar el diagnóstico? 2b. ¿Cuál es la eficacia de estas estrategias? 2c. ¿Qué ahorros económicos se generan mediante la detección precoz y el tratamiento?</p>	<p>1a. ¿Qué evidencia existe de que un nivel de PHE específico es óptimo para minimizar y evitar daños cognitivos en personas con deficiencia de PAH? 1b. ¿Qué evidencia existe de que diferentes niveles objetivo de PHE son óptimos para minimizar y evitar daños cognitivos en diferentes grupos etarios?</p>
<p>3a. ¿Cuáles regímenes de tratamiento se utilizan para prevenir las consecuencias adversas de la deficiencia de PAH? 3b. ¿Que información se conoce sobre la eficacia de estos tratamientos y de las estrategias de manejo en general? 3c. ¿Qué se sabe sobre el impacto en la eficacia de variables tales como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tiempo del inicio de la terapia médico-nutricional; • niveles de PHE en los diversos grupos etarios; • métodos para mejorar el cumplimiento dietético; • duración del manejo dietético, y • regímenes dietéticos para mujeres en edad reproductiva y otras personas adultas? 	<p>2. ¿Cuál es la eficacia comparativa entre la suplementación de sapropterina con la intervención dietética frente a la intervención dietética sola en los siguientes efectos?</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Mediciones de la capacidad cognitiva (incluidas las funciones ejecutivas)? • ¿Calidad de vida? • ¿Estado nutricional? <p>3. ¿Cuál es la eficacia comparativa entre la BH₄ en con intervención dietética frente a la intervención dietética por sí sola en mujeres embarazadas con PKU para alterar los resultados en sus bebés, incluida la prevención de daño neurológico, microcefalia y defectos cardíacos?</p>
<p>Sobre la base de esta información: 4a. ¿Cuáles son las estrategias recomendadas para la evaluación óptima del neonato y su diagnóstico? 4b. ¿Cuáles son las estrategias recomendadas para el manejo y</p>	<p>4a. ¿Cuál es la eficacia comparativa entre la suplementación de los Large Neutral Amino Acids (Aminoácidos neutros grandes, LNAA) con la intervención dietética frente a la intervención dietética sola en los siguientes efectos?</p>

<p>seguimiento vitalicio de la deficiencia de PAH?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Mediciones de la capacidad cognitiva (incluidas las funciones ejecutivas)? • ¿Calidad de vida? • ¿Estado nutricional? <p>4b. ¿Cómo varía la eficacia comparativa en los siguientes subgrupos con deficiencia de PAH?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bebés • Niños entre 2 y 12 años de edad • Adolescentes entre 13 y 21 años de edad • Adultos >21 años de edad
	<p>5. ¿Cuál es la eficacia comparativa entre la suplementación de LNAA con la intervención dietética frente a la intervención dietética sola en mujeres embarazadas con deficiencia de PAH en los siguientes efectos en sus hijos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prevención de daño neurológico • microcefalia • defectos cardíacos?
	<p>6. ¿Cuáles son los daños, incluidos efectos adversos, asociados con el uso de la BH₄ o LNAA en personas con deficiencia de PAH?</p>
	<p>7. ¿Cuál es la evidencia que existe con respecto a la eficacia de la adición de sapropterina o LNAA a la intervención dietética para alterar los efectos en los diversos subgrupos de pacientes?</p>